

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АВИОНКО, 1 мг, капсулы

АВИОНКО, 5 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: хисинонат

АВИОНКО, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг хисиноната (в виде гидрохлорида)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.)

АВИОНКО, 5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг хисиноната (в виде гидрохлорида)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

АВИОНКО, 1 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом коричневого цвета и крышечкой светло-коричневого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

АВИОНКО, 5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом и крышечкой от темно-розового до красного цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АВИОНКО показан к применению у взрослых в составе комбинированной терапии второй линии:

- метастатического или местно-распространенного эпителиального рака яичников, резистентных к первой линии химиотерапии препаратами платины;
- первичной перитонеальной карциномы или карциномы фаллопиевых труб, резистентных к первой линии химиотерапии препаратами платины.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат АВИОНКО применяется в составе комбинированной химиотерапии.

Режим дозирования

Препарат АВИОНКО применяется в комбинации с другими цитостатиками (цисплатином и карбоплатином). Препарат Авионко может быть назначен только врачом-специалистом, имеющим опыт лечения в соответствии с зарегистрированными показаниями. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Рекомендуемая доза препарата – 12 мг (по 2 капсулы по 1 мг и по 5 мг, всего 4 капсулы) 1 раз в сутки.

Препарат принимается перорально утром по схеме через день.

На один 3-х недельный цикл приходится 6 приемов препарата АВИОНКО – День 1, 3, 5, 7, 9 и 11, после чего следует 10-дневный перерыв.

Инфузия химиопрепаратов приходится на День 7 относительно приема препарата АВИОНКО.

Необходимо провести до 6 циклов препарата АВИОНКО, на фоне химиотерапии паклитакселом и карбоплатином.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Нет данных о применении хисиностата у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью. Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Пациенты пожилого возраста

Нет данных о применении хисиностата у пациентов пожилого возраста. Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат следует принимать внутрь, независимо от приема пищи. Капсулы не разжевывать, не вскрывать, проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного числа капсул.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к хисиностату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность (см. раздел 4.6);
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

При развитии во время терапии нарушений со стороны органов ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею (см. раздел 4.8), может потребоваться назначение противорвотных и противодиарейных средств. Для профилактики обезвоживания и поддержания электролитного баланса рекомендуется проводить регидратацию и восполнение электролитов. При наличии у пациента исходной тошноты, рвоты и диареи их необходимо устранить до начала лечения хисиностатом.

Противорвотный препарат домперидон может приводить к увеличению интервала QT (QTc) и индуцировать аритмию - желудочковую тахикардию типа "пируэт". В связи с этим следует избегать одновременного применения хисиностата и домперидона. Его возможно применять только в случае, если другие препараты неэффективны. В этой ситуации следует оценить соотношение польза-риск для пациента, а также следует проводить мониторинг электрокардиографии (ЭКГ) на предмет удлинения интервала QT (QTc) (см. разделы 4.5, 4.8).

Миелосупрессия

Терапия хисноостатом может быть связана с развитием миелосупрессии (анемии, нейтропении, лейкопении и тромбоцитопении). Следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоцитопенией, лейкопенией, нейтропенией и анемией со следующими показателями: нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ≥ 90 г/л. В случае развития вызванной лечением миелосупрессии необходим контроль лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов не менее 1 раза в неделю. Рекомендуемые показатели перед началом следующего цикла лечения: число лейкоцитов и/или тромбоцитов $> 4 \times 10^9/\text{л}$ и $> 100 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. (см. раздел 4.8).

Проаритмический потенциал

Следует соблюдать осторожность при применении хисиностата у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QT (QTc), с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (QTc) (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (QTc) (см. раздел 4.5). Гипокалиемия и гипомагниемия могут усугублять этот эффект.

Рекомендуется провести исследование ЭКГ перед началом терапии, а также периодически во время терапии на предмет удлинения интервала QT (QTc). Гипокалиемию и гипомагниемию необходимо скорректировать до начала терапии, а во время терапии следует периодически проводить контроль концентрации калия и магния в плазме крови.

У пациентов со значимыми факторами риска, например, с гипокалиемией или врожденным удлинением интервала QT (QTc), следует избегать применения лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (QTc).

Реактивация ВИЧ

Исследований, показывающих, что хисиностат стимулирует репликацию ВИЧ-1 не проводились. Однако, следует учитывать, что различные ингибиторы HDAC реактивируют латентный ВИЧ-1 в различных экспериментальных системах и в клетках ВИЧ-инфицированных людей. Латентный ВИЧ-1 сохраняется в CD4(+) Т-клетках у инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Задержка связана с подавлением транскрипции интегрированного провируса и обусловлена, по крайней мере частично, гистондеацетилазами (HDAC), которые регулируют ацетилирование гистонов и доступность ДНК для факторов транскрипции. Примечательно, что ингибирования HDAC

достаточно для реактивации части латентного ВИЧ-1 в различных экспериментальных системах.

Эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих хисиностат. Перед началом лечения у пациентов с положительными результатами серологического исследования на ВИЧ-1 (в том числе с активным заболеванием) следует проконсультироваться со специалистами в области данного заболевания. Во время лечения пациенты подлежат наблюдению и соответствующему лечению.

Инфекции

Применение хисиностата, как и других химиотерапевтических препаратов, может предрасполагать к развитию бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций вследствие миелосупрессивного эффекта.

Применение сильных ингибиторов Р-гликопротеина (РgР)

Не рекомендуется прием циклоsporина, кетоконазола, верапамила, хинидина, такролимуса и резерпина одновременно с хисиностатом

Дети

Нет клинических данных по применению хисиностата у детей и подростков до 18 лет (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Препарат АВИОНКО содержит маннитол. Маннитол может оказывать слабое слабительное действие.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Активные вещества, способные повысить плазменную концентрацию хисиностата

Хисиностат был идентифицирован как субстрат РgР. Имеющиеся данные не позволяют предположить каких-либо клинических последствий этого факта. Прием следующих сильных ингибиторов РgР в сочетании с хисиностатом не рекомендуется: циклоsporин, кетоконазол, верапамил, хинидин, такролимус и резерпин.

Согласно данным *in vitro*, полученным для микросом человеческой печени и гетерологичных систем экспрессии, хисиностат в основном метаболизируется под действием CYP3A4, 3A5 и 2C18. Учитывая отмеченные на данный момент нежелательные дозозависимые реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающие при низких концентрациях хисиностата в плазме, возможно усиления действия препарата по

причине межлекарственного взаимодействия. Поэтому одновременный прием сильных ингибиторов CYP3A4/A5 и CYP2C18 в сочетании с хисиностатом не рекомендуется. Такие препараты включают:

- Макролидные антибиотики, такие как кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин и эритромицин.
- Азольные фунгициды, такие как итраконазол, кетоконазол и флуконазол.

CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C18 были основными изоферментами CYP, участвующими в окислительном метаболизме хисиностата. Хисиностат ингибировал CYP2D6 при ИК50, составляющей 4.50 нг/мл. Другие человеческие изоферменты CYP не ингибировались или ингибировались в незначительной степени вплоть до концентрации 100 мкм. Механическое ингибирование отсутствовало. Индукция CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 в человеческих замороженных гепатоцитах под действием хисиностата отсутствовала.

Согласно данным исследования *ex-vivo* индукции с использованием печени крыс продолжительностью 1 месяц, индукция цитохрома P-450 была незначительна или практически отсутствовала. Было проведено доклиническое исследование возможного межлекарственного взаимодействия при приеме сопутствующих препаратов, в ходе которого был изучен *in vitro* метаболизм хисиностата с использованием супернатанта человеческой печени. Согласно данным *in vitro*, флуконазол и эритромицин могут ингибировать метаболизм хисиностата при одновременном приеме других препаратов.

Другие ингибиторы гистондеацетилаз

Не следует назначать хисиностат одновременно с другими ингибиторами гистондеацетилаз (в частности, с вальпроевой кислотой, вориностатом) ввиду прогнозируемого суммирования побочных эффектов, характерных для этого класса лекарственных средств.

Антикоагулянты — производные кумарина

При одновременном применении хисиностата и кумариновых антикоагулянтов в редких случаях у пациентов наблюдали увеличение МНО (международное нормализованное отношение). При необходимости одновременного лечения хисиностатом и производными кумарина рекомендуется проводить тщательный мониторинг параметров свертываемости крови.

Антиаритмические препараты и другие средства, удлиняющие интервал QT (QTc)

Следует соблюдать осторожность при применении хисиностата у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QT (QTc), включая пациентов, которые получают антиаритмические препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или другие лекарственные средства, которые могут приводить к

удлинению интервала QT (QTc) (например, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, пимозид, бепридил и моксифлоксацин)(см.раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Применение препарата АВИОНКО у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, запрещено. Женщинам с детородным потенциалом и их половым партнерам необходимо применять эффективную контрацепцию в течение всего времени применения препарата.

Беременность

Данные о применении хисиностата у беременных отсутствуют. Применение препарата АВИОНКО во время беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли АВИОНКО в грудное молоко, поэтому необходимо прекратить грудное вскармливание, либо терапию препаратом АВИОНКО.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции препарата АВИОНКО, такие как заторможенность, головокружение, астения и усталость, могут отрицательно влиять на способность управления транспортными средствами или выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В случае возникновения вышеперечисленных нежелательных реакций следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях были зарегистрированы серьезные нежелательные явления: удлинение интервала QTc, фибрилляция предсердий и остановка сердца из-за фибрилляции желудочков, нейтропения, тромбоцитопения, анемия.

В ходе проведенных клинических исследований I-II фаз наиболее часто встречающимися зарегистрированными нежелательными реакциями были: усталость, вялость, анорексия, тошнота, рвота, неустойчивая желудочковая тахикардия, удлинение QTcF, аритмия, тромбоцитопения.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости. Для оценки частоты встречаемости используются следующие категории: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$), редко ($>1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Инфекции и инвазии

Нечасто: раневая инфекция, инфекции дыхательных путей, бронхит.

Частота неизвестна: реактивация ВИЧ-1.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: тромбоцитопения, нейтропения

Часто: анемия, лейкопения.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипертензия.

Нечасто: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: желудочковая тахикардия.

Часто: расстройства сердечной деятельности (инверсия зубца Т/ аномалии или депрессия ST, удлинение интервала QTc и отклонения от нормы по Холтеру/ЭКГ, удлинение интервала QTcF), фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала QT (QTc), суправентрикулярная тахикардия, остановка сердца из-за фибрилляции желудочков.

Нечасто: учащённое сердцебиение, сердечная недостаточность, ишемия миокарда, мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада 2-й степени, брадикардия, синусовая аритмия.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: снижение аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: заторможенность, парестезия, периферическая сенсорная невропатия, невралгия.

Нечасто: дисгевзия, бессонница, головокружение, гипестезия.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия, периферические отеки.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Нечасто: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея, тошнота.

Часто: рвота, боли в области живота, запор.

Психические расстройства

Нечасто: ухудшение памяти, раздражительность, аффективное расстройство.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: желчная колика, холецистит, желчнокаменная болезнь.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: алопеция, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: усталость, астения.

Нечасто: нарушение заживления.

Общие нарушения

Нечасто: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение уровня тропонина, гипонатриемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, гипокалиемия, гипоальбуминемия, повышение уровня ЩФ (щелочной фосфатазы) в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Лабораторные показатели

В ходе клинических исследований была зарегистрирована миелосупрессия (лейкопения/нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Рекомендовано применение препарата АВИОНКО с осторожностью у пациентов с лейкопенией и/или нейтропенией, и тромбоцитопенией в связи с потенциальным увеличением риска развития инфекционных осложнений и кровотечений (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

По данным анализа ограниченного объема данных, в исследовании комбинированной терапии рецидивирующей множественной миеломы хисиностатом, бортезомибом и дексаметазоном, пол пациентов и прием пищи не оказывали клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры хисиностата.

Дети

Нет клинических данных по применению хисиностата у детей и подростков до 18 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) были отмечены следующие серьезные нежелательные реакции: удлинение QTc и фибрилляция предсердий, тромбоцитопения.

Лечение

Специальной информации по лечению передозировки хисиностата нет. Антидот к хисиностату не известен. При передозировке хисиностатом необходимо наблюдение пациента и проведение соответствующей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC).

Код АТХ: L01XH

Механизм действия

Хисиностат является ингибитором гистоновых-деацетилаз HDAC1/HDAC6. Гистондеацетилазы — ферменты, которые катализируют отщепление ацетильной группы от

гистонов и некоторых других белковых субстратов (белка теплового шока Hsp90, белка-супрессора опухолей p53, тубулина). Ингибирование гистон-деацетилаз стимулирует ацетилирование этих белков, что приводит к изменению экспрессии генов, участвующих в пролиферации, апоптозе и дифференцировке. Показано, что ингибиторы гистон-деацетилаз вызывают остановку клеточного цикла, терминальную дифференцировку или апоптоз опухолевых клеточных линий *in vitro* и демонстрируют противоопухолевую активность на ксеногенных опухолевых моделях *in vivo*.

Антипролиферативный эффект хисиностата, по крайней мере, частично, связан с индукцией апоптоза злокачественных клеток. В доклинических исследованиях *in vitro* препарат вызывал гибель широкого спектра опухолевых клеточных линий с IC₅₀ в диапазоне от 1,7 до 144 нМ. Генотип опухоли, в частности мутации p53 или белка Rb, не оказывал влияния на антипролиферативный эффект препарата. Кроме того, экспрессия злокачественными клетками Р-гликопротеина, обеспечивающего множественную лекарственную резистентность опухоли, не препятствует чувствительности к хисиностату несмотря на то, что он является субстратом этого белок-транспортера.

В исследованиях *in vivo* показана выраженная противоопухолевая активность хисиностата в отношении ксенотрансплантатов опухолей независимо от тканевого происхождения или генотипического статуса. Препарат не продемонстрировал значимой или биологически важной активности в отношении широкого спектра рецепторов киназ и цинкзависимых ферментов.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование ONC-14-OvaII-1-QUI-2

В качестве первичной конечной точки, по данным оценки независимого центрального эксперта, по радиологической оценке опухоли, общая частота ответа (ORR) была зарегистрирована у 18/31 (58.1%) пациентов, из них полный ответ (CR) был зарегистрирован у 1/31 (3.2%) пациентов и частичный ответ (PR) – у 17/31 (54.8%) пациентов.

Медиана с 95% доверительным интервалом для выживаемости без прогрессирования (PFS) в популяции для оценки эффективности (MITT) была определена как 8 [7; --] мес., для времени до прогрессирования на второй линии химиотерапии при применении хисиностата в комбинации с химиотерапией Карбоплатин + Паклитаксел (TTP2) – 8 [8; --] мес., для общей выживаемости (OS) – 14 [11; --] мес. и для времени до прогрессирования на первой линии химиотерапии Карбоплатин + Паклитаксел (TTP1) – 9 [8; 10] мес.

TTP1 было меньше, чем TTP2 у 7/31 (22.6%) пациентов из включенных в популяцию для оценки эффективности (MITT).

Резюме данных по безопасности из исследования ONC-14-OvaII-1-QUI-2:

Наиболее часто в ходе исследования ONC-14-OvaII-1-QUI-2 регистрировались следующие НЯ: нейтропения у 87.1% пациентов, тромбоцитопения у 22.6% пациентов; диарея у 16.1% пациентов; тошнота у 64.5% пациентов; рвота у 19.4% пациентов; астения у 29.0% пациентов, артралгия у 29.0% пациентов; боль в костях у 16.1% пациентов; миалгия у 16.1% пациентов; периферическая сенсорная нейропатия у 25.8% пациентов.

НЯ, связанные с хисиностатом и 3-4 ст. тяжести: нейтропения отмечалась у 22.6% пациентов, и тромбоцитопения у 3.2% пациентов.

НЯ, связанные с терапией исследования и 3-4 ст. тяжести были зарегистрированы у 87.1% пациентов, из них у 83.9% пациентов зарегистрировано НЯ нейтропения, у 12.9% пациентов - НЯ тромбоцитопения; у 3.2% пациентов - НЯ лейкопения, у 3.2% пациентов - НЯ бронхит и у 3.2% пациентов – НЯ (пневмония).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема хисиностата в виде капсул в дозах от 2 до 12 мг действующее вещество быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной плазменной концентрации ($C_{\max}$) через 2–4 часа. Расчетная проницаемость хисиностата была низкой. Тем не менее, этот параметр зависит от значений pH в кишечнике: при высоких значениях pH проницаемость была выше. После однократного приема и в стационарном состоянии значения $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) хисиностата увеличиваются пропорционально дозе. При ежедневном приеме дозы в 12 мг $C_{\max}$ в среднем составили около 1,5 мг/мл. Минимальные концентрации в стационарном состоянии, измеренные через 24 часа после приема, были примерно в 6 раз ниже $C_{\max}$. При альтернативных режимах дозирования значения $C_{\max}$ и AUC были несущественно ниже, чем при ежедневном приеме. Прием пищи не оказывает значимого влияния на AUC хисиностата и оказывает минимальное воздействие на $C_{\max}$.

Распределение

Хисиностат характеризуется высоким клиренсом и высоким объемом распределения, что указывает на экстенсивное распределение вне плазмы крови. Распределение в эритроцитах низкое, показаны высокие концентрации в надпочечниках и легких, при этом в коже и головном мозге уровень препарата был ниже, чем в плазме крови. Степень связывания хисиностата с белками плазмы крови зависит от концентрации и определяется в диапазоне от 61,9% до 89,2%. Кумуляция препарата отсутствует или незначительна.

Биотрансформация

Основные метаболические пути хисиностата представлены гидролизом до кислого метаболита с последующим глюкуронированием, окислением и N-деметилованием и редукцией в амид с последующим окислением, глюкуронированием и N-деметилованием. Второстепенные метаболические пути были представлены окислением и глюкуронированием исходного соединения. Основными изоферментами цитохрома P450 (CYP), участвующими в окислительном метаболизме хисиностата, являются CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C18. Максимальная концентрация кислого метаболита в плазме крови достигается через 4–8 часов после введения, значения $C_{\max}$ и AUC увеличиваются пропорционально дозе. При стационарном состоянии концентрация метаболита выше в 2 раза, чем после однократного приема, при этом $C_{\max}$ и AUC_{0-24ч} выше значений, полученных для исходного соединения, в 3–4 раза и в 6–9 раз соответственно.

Хисиностат ингибирует CYP2D6 ($IC_{50}=4,50$ мкг/мл), другие изоферменты CYP не ингибирует или ингибирует незначительно при концентрации до 100 мкмоль, механическое ингибирование отмечено не было. Индукция цитохрома P450 отсутствует или незначительна.

Согласно данным *in vitro*, флуконазол и эритромицин при одновременном приеме могут ингибировать метаболизм хисиностата.

Элиминация

После достижения $C_{\max}$, концентрация хисиностата снижается соответственно двухфазовой модели. При этом первичная фаза выведения короткая ($t_{1/2}\sim 2-3$ ч), а фаза конечного выведения была более короткой ($t_{1/2}\sim 22$ ч). Эффективный период полувыведения ($t_{1/2,eff}$) составляет 13–17 часов. Период полувыведения кислого метаболита выше, чем у исходного соединения. Выведение хисиностата с калом более значимо, чем выведение с мочой.

Особые группы пациентов

По данным анализа ограниченного объема данных, пол, раса и возраст пациентов не оказывали клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры хисиностата.

5.3. Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции, описанные в представленных ниже разделах, не были отмечены в клинических исследованиях, но были зарегистрированы в исследованиях на животных при уровнях экспозиции, сопоставимых с клинической экспозицией.

Мутагенность

Результаты стандартной серии тестов *in vitro* (тест Эймса) для хисиностата были отрицательными. Анализ лимфомы мышей показал, что препарат обладает кластогенной активностью как в присутствии, так и в отсутствии метаболической активации.

Субхроническая токсичность

Оценка субхронической токсичности хисиностата была проведена на крысах, самках морских свинок и собаках породы бигль. Пероральное введение до 20 мг/кг на самцах крыс отличалось хорошей переносимостью. Многократное пероральное дозирование привело, в основном, к дозозависимой миелосупрессии, зависящей от продолжительности лечения, характеризующейся атрофией костного мозга и лимфоидных органов, а также снижением уровней лейкоцитов, тромбоцитов и, в меньшей степени, эритроцитов. Хисиностат оказывал кардиотоксическое действие (кардиомиопатия) и токсическое действие на легкие. Введение дозы 20 мг/кг приводило к смерти, которая была признана результатом лейкопении, подавления иммунитета, тромбоцитопении и анемии. Хисиностат вызывал гистологические изменения в периферических нервах, половые пути самцов, эпителиальной ткани (включая слюнные железы, желудок и язык) и в печени. После отмены приема хисиностата восстановление животных было практически полным, за исключением периферической нейропатии.

Многократное пероральное введение препарата при 1.25 мг/кг привело к смерти собак с некрозом эпителиальных клеток кишечника и поражением пищевода и легких. Начиная с 0.25 мг/кг была отмечена дозозависимая миелосупрессия, характеризующаяся снижением одного или нескольких подтипов лейкоцитов и эритроцитов. Гистологическое исследование выявило атрофию лимфоидных органов и/или костного мозга, а также изменения в половых путях самцов, селезенке (гемосидероз) и кишечных криптах. В ходе исследования на крысах и собаках была отмечена выраженная гематологическая токсичность.

Токсикологические исследования *in vitro* выявили тенденции к изменению интервалов QTc у анестезированных морских свинок и собак после внутривенного введения препарата. При пероральном введении бодрствующим собакам при дозах от 122 нг/мл и выше отмечены кардио-, гемодинамические изменения, но изменений в интервале QTc при введении доз до 471 нг/мл не наблюдалось до 6 часов после дозирования. Однако, дополнительные изменения в сердечно-сосудистой безопасности были обнаружены, включая увеличение частоты пульса, сокращение времени реполяризации и повышение частоты отклонений в ЭКГ при длительном исследовании на морских свинках. Эти изменения были отмечены также и при пероральном дозировании на других животных. После периода вымывания

препарата данные параметры восстанавливались до исходных значений, и признаков повреждения тканей или стресса миокарда не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

АВИОНКО, 1 мг

Содержимое капсулы:

маннитол

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Капсула:

краситель железа оксид красный (E172)

краситель железа оксид желтый (E172)

краситель железа оксид черный (E172)

титана диоксид (E171)

желатин

АВИОНКО, 5 мг

Содержимое капсулы:

маннитол

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Капсула:

краситель железа оксид красный (E172)

титана диоксид (E171)

желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 капсул в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе фольги алюминиевой (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с листком вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НьюВак»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1, эт. 5, пом. 91

Тел.: +7 (495) 925-30-74

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр.2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7-800-777-86-04, +7(495)799-21-86;

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АВИОНКО доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>